

IMPACTE DEL CONSUM DE CÀNNABIS EN LA SALUT MENTAL: RISCOS, CONSEQÜÈNCIES I DESAFIAMENTS ACTUALS

Lorena García Fernández

Departament de Medicina Clínica. Universitat Miguel Hernández. Alacant, Espanya

Servici de Psiquiatria, Hospital Universitari de Sant Joan, Alacant, Espanya

CIBERSAMisciii

1. Impacte del consum de cànnabis en la salut mental: riscos, conseqüències i desafiaments actuals

El cànnabis és la droga d'ús més comú a nivell mundial. A més, continua sent la droga més cultivada, produïda, traficada i consumida a nivell mundial (UNODC, 2015). Els estudis epidemiològics indiquen que, en l'última dècada, s'ha objectivat tant un augment en els casos reportats de trastorn per consum de cànnabis com una disminució en l'edat d'inici del consum. A més, a això cal sumar que el contingut mitjà de tetrahidrocannabinol (THC), el seu principal compost psicoactiu, ha anat incrementant-se durant l'última dècada a tot el món. En este context, sorgeix la necessitat de promoure un debat equilibrat que considere tant les necessitats de política pública com els aspectes de salut.

Les conseqüències del consum de cànnabis sobre la salut mental han de ser preses en consideració. Segons dades de l'Informe Mundial sobre Drogues publicat en 2016, aproximadament 182,5 milions de persones van consumir cànnabis amb finalitats no mèdics en 2014 (UNODC, 2016). El cànnabis no sols és la droga més consumida, sinó també la més cultivada, produïda i traficada a nivell global (UNODC, 2016). Encara que el seu ús sembla ser més freqüent en països desenvolupats que en països en desenvolupament, la variabilitat en les regulacions legals i la falta de dades fiables dificulten l'avaluació precisa de la magnitud del problema a nivell global.

En 2024, el consum de cànnabis a Espanya va aconseguir el seu nivell més alt, amb un 43,7% de la població havent-lo provat alguna vegada i un 2,5% consumint-lo diàriament.

L'edat mitjana d'inici se situa al voltant dels 18 anys i el 59% considera fàcil accedir a esta substància en 24 hores. Extremadura lidera el consum anual (23,1%), seguida per Canàries (16,1%) i Aragó (15,6%) (OEDA, 2024). Estudis recents advertixen que el consum de cànnabis i cocaïna pot multiplicar per 19 les tendències suïcides, especialment entre els jòvens d'entorns desfavorits (OEDA, 2024).

El cànnabis, o marihuana, com és conegut col·loquialment, s'obté de les flors seques, fulles, tiges i llavors de la planta Cànnabis sativa. Esta planta ha sigut utilitzada per la humanitat durant segles, tant com fibra i llavor, com per a tractaments mèdics i amb finalitats recreatius. Els principals tipus de cànnabis disponibles per a l'ús recreatiu són l'herba, que fa referència a les fulles seques, i l'haixix o oli d'haixix, que provenen de la resina o l'oli de la planta. La marihuana pot ser consumida de diverses formes: fumada, inhalada com a vapor, preparada en infusions, aplicada com a bàlsam o ingerida en productes comestibles.

Existixen dos aspectes crucials que mereixen especial atenció quant als efectes psicosocials del cànnabis. En primer lloc, l'increment progressiu en la concentració de THC, tant en l'herba com en l'haixix, ha sigut notable. Esta concentració varia entre un 4% i un 16%, i fins i tot pot superar estos valors, amb grans diferències entre països (Radwan i cols., 2008; Niesink i cols., 2015; Swift i cols., 2013; Zamengo i cols., 2014; Bruci i cols., 2012). La potència del cànnabis s'ha més que duplicat en els últims 15 anys i, al no estar sotmesa a estandardització governamental, resulta difícil estimar la seua veritable potència.

En segon lloc, han de considerar-se els efectes del cànnabis en la salut mental dels jòvens. Encara que existixen variacions significatives entre països, s'ha observat una disminució en la percepció del risc associat al consum de marihuana entre els adolescents, la qual cosa podria estar contribuint a un augment en el seu consum, com s'ha evidenciat als Espanya des de 2015 (OEDA, 2024). Esta població és particularment vulnerable a alteracions mentals, com la psicosi, la qual cosa representa una seriosa preocupació en termes de salut pública.

Per això, esta revisió té com a objectiu actualitzar els efectes del consum de cànnabis sobre la salut mental.

2. El pes real del problema

El consum de cànnabis a Espanya ha augmentat de manera constant, especialment entre els jòvens adults, un grup vulnerable als seus efectes adversos. S'ha observat un increment en la potència del cànnabis, amb majors nivells de tetrahidrocannabinol (THC), la qual cosa ha incrementat els riscos d'intoxicació aguda, visites a urgències i hospitalitzacions, així com un augment en la demanda de tractaments per a trastorns per consum de cànnabis (Aznar i cols., 2022).

Encara que la percepció de risc ha disminuït, facilitant l'augment del consum, encara persisteixen bretxes en la disponibilitat de dades actualitzades, la qual cosa dificulta una avaluació precisa de la prevalença i els efectes del consum. Espanya reflectix una tendència similar a altres països europeus amb un augment en el consum en adolescents i adults jòvens, la qual cosa subratlla la necessitat de polítiques preventives i una major conscienciació sobre els riscos associats al consum de cànnabis.

L'evidència disponible suggerix que el consum de cànnabis representa un desafiament creixent per als sistemes de salut pública a nivell mundial, amb importants implicacions tant per a la política de drogues com per als sistemes de prevenció i tractament.

La prevalença real del consum de cànnabis a nivell mundial és difícil d'estimar a causa de la falta de registres actualitzats en diversos països i a les dificultats per a obtenir mesures estandarditzades de la quantitat consumida, la potència del producte i la freqüència d'ús en la majoria de les regions (Hall, 2015). No obstant això, les dades disponibles mostren que el consum de cànnabis ha augmentat de manera constant des de principis dels anys 2000, particularment en països d'alts ingressos, com els d'Amèrica del Nord, Europa i Oceania. En estos països, el consum sol iniciar-se en l'adolescència, aconseguint el seu punt més alt en la segona dècada de vida i disminuint progressivament en l'adulthood primerenca. A més, els hòmens presenten taxes de consum més elevades que les dones.

Entre els jòvens, considerats un dels grups més vulnerables, el consum de cànnabis és especialment preocupant. S'ha reportat que al voltant del 20% dels adolescents de 13 anys han consumit cànnabis almenys una vegada en la vida, amb taxes particularment altes a

Amèrica del Nord i algunes regions d'Europa (OEA, 2015). A més, existix una relació inversa entre la percepció del risc i el consum: quant menor és la percepció del risc associat a esta droga, major és la prevalença d'ús. Esta tendència s'ha observat no sols a les Amèriques, sinó també en països europeus i oceànics, on el consum és elevat entre adolescents i adults jòvens.

L'Informe Europeu sobre Drogues 2022 de l'Observatori Europeu de les Drogues i les Toxicomanies (EMCDDA) destaca que el cànnabis continua sent la substància il·lícita més consumida a Europa, amb aproximadament 22 milions d'adults europeus reportant el seu ús. S'estima que al voltant del 1,3% dels adults de la Unió Europea (3,7 milions de persones) consumix cànnabis diàriament o quasi diàriament, sent este grup el més propens a experimentar problemes associats amb esta droga. A més, el cànnabis és responsable de quasi un terç de totes les admissions a tractament per consum de drogues a Europa. Entre els jòvens de 15 a 24 anys, s'estima que el 18,2% (8,6 milions) va consumir cànnabis en l'últim any, i el 9,6% (4,5 milions) ho va fer en l'últim mes (EMCDDA, 2022).

3. L'acció del cànnabis en el cervell

3.1.El sistema endocannabinoide

En 1964, el THC va ser identificat com el component actiu del cànnabis (Gaoni i Mechoulam, 1964), sent el principal responsable dels seus efectes psicotròpics. En la dècada de 1990, es van descobrir dos receptors principals: el CB1, localitzat principalment en les terminacions nervioses, el sistema reproductiu i alguns sistemes glandulars (Debane i cols., 1988; Matsuda i cols., 1990), i el CB2, present principalment en els òrgans limfoides (Munro i cols., 1993). A més, es va identificar el primer lligant endogen o endocannabinoide, denominat anandamida (Debane i cols., 1992).

El sistema endocannabinoide està involucrat en la regulació de funcions cognitives, la percepció i les emocions, així com en la modulació de l'activitat motora i en el processament del dolor (Casadio i cols., 2011).

L'ús repetit de cànnabis en consumidors habituals produïx una estimulació prolongada i excessiva del receptor CB1, la qual cosa pot alterar el sistema (Murray i cols., 2007) i

generar efectes perjudicials com a deterioració cognitiva, atacs d'ansietat i paranoia (Moore i cols., 2007).

La via de recompensa dopaminèrgica del cervell conté tant receptors CB1 com CB2. Estudis en animals i humans indiquen que estos receptors responen al THC incrementant l'alliberament de dopamina, un efecte que probablement explica en part les sensacions eufòriques i relaxants del cànnabis, així com les reaccions psicòtiques adverses. Encara que este alliberament de dopamina és menor que la produïda per altres drogues, és més ràpida quan el cànnabis es consumix fumat (Volkow i cols., 2014).

La neurobiologia del sistema cannabinoide suggerix que estos efectes poden haver-se d'al fet que l'ús regular de THC reduïx el nombre de receptors CB1 per un efecte de retroalimentació negativa en regions cerebrals involucrades en tasques cognitives (Iversen i cols., 2012). Estudis experimentals suggerixen que els animals exposats al THC durant la pubertat poden ser més susceptibles a este efecte del cànnabis (Herman i cols., 2012).

La investigació recolza esta hipòtesi, trobant un pitjor rendiment cognitiu en tasques neuropsicològiques i majors disminucions en la perfusió usant escàners SPECT en escolars consumidors regulars de cànnabis en comparació amb aquells que no consumixen (Mena i cols., 2013). Estos canvis podrien explicar parcialment el menor rendiment acadèmic i les qualificacions més baixes observades en els consumidors crònics de cànnabis respecte als no consumidors (Volkow i cols., 2014).

Els estudis de ressonància magnètica també mostren diferències estructurals entre els cervells d'adults consumidors crònics de cànnabis i els cervells dels no consumidors, com una reducció del gruix de la matèria grisa i blanca (Batalla i cols., 2013) i una pèrdua en la connectivitat neuronal (Jacobus i cols., 2014). Estudis en animals i humans demostren que les funcions cognitives i psicomotores es veuen afectades directament després del consum de cànnabis (Schweinsburg i cols., 2008) i que estes alteracions poden persistir durant diversos dies després de la interrupció del consum (Creen i cols., 2011).

3.2.L'adolescència com a etapa crítica en el desenrotllament cerebral

L'adolescència és considerada un dels períodes crítics en el desenvolupament del cervell i es caracteritza per un augment en la connectivitat axonal seguit d'una poda neuronal, procés mitjançant el qual s'eliminen uns certs circuits per a fer al cervell més eficient.

El cervell adolescent sembla ser més vulnerable als factors ambientals, per la qual cosa l'inici primerenc o el consum intensiu de cànnabis interromp clarament la trajectòria normal del desenvolupament cerebral. Això pot traduir-se en dèficits cognitius subtils, incloent-hi alteracions en l'atenció, velocitat de processament, l'aprenentatge visual i de treball, la memòria i la resolució de problemes (Meier i cols., 2012; Volkow i cols., 2014). Estos dèficits també poden presentar-se en adults, però en els adolescents tendixen a persistir per més temps i només poden recuperar-se després de llargs períodes d'abstinència (Sagar i cols., 2015; Fried i cols., 2005). A més, el consum en esta etapa sembla augmentar el risc de patir altres trastorns de salut mental.

4. Cannabis i salut mental

Els resultats adversos en la salut mental i els efectes psicosocials relacionats amb el consum de cànnabis són més freqüents en consumidors habituals. Els efectes nocius poden classificar-se en efectes immediats i efectes tardans.

4.1.Efectes aguts en la salut mental: Intoxicació per cànnabis

Els efectes a curt termini del consum de cànnabis ocorren poc després del seu ús puntual. Estos depenen de la dosi rebuda, el mode d'administració, l'estat d'ànim de l'usuari, la seua experiència prèvia amb el cànnabis, la combinació amb altres substàncies i l'entorn (Fehr i Kalant, 1983; Brands i cols., 1998). Generalment, les primeres sensacions experimentades són eufòria i ansiolisis, seguides a vegades d'altres efectes no desitjats.

L'efecte més evident del consum agut de cànnabis és la intoxicació. Esta es caracteritza per alteracions en el nivell de consciència, cognició, percepció, afecte i comportament, així com en altres funcions psicofisiològiques i respostes.

La intoxicació per cànnabis sol començar amb un període de benestar, acompanyat de símptomes com a eufòria, somnolència, letargia i alteracions cognitives lleus. En alguns

casos, també pot aparèixer ansietat severa. Estos efectes poden durar des d'uns minuts fins a diverses hores, encara que quan el cànnabis és consumit per via oral, poden retardar-se i estendre's per més temps.

En la majoria dels casos, no es requereix atenció mèdica avançada per a una intoxicació regular per cànnabis; no obstant això, ocasionalment s'han reportat símptomes greus com a psicosis, ideació suïcida o fins i tot coma, especialment en xiquets (Crippa i cols., 2012).

4.2.Efectes a llarg termini en la salut mental

Els efectes mentals retardats són aquells que sorgixen a conseqüència del consum regular de cànnabis durant mesos o fins i tot anys. L'interval de temps entre l'inici del consum habitual de cànnabis i el desenrotllament dels efectes a llarg termini varia considerablement i depèn de múltiples factors. L'evidència disponible mostra de manera consistent l'existència d'una associació entre el consum de cànnabis i els trastorns mentals (Casadio i cols., 2011). Entre els trastorns més rellevants es troben el trastorn per consum de cànnabis, la deterioració cognitiva i la psicosi, a causa de la seua alta prevalença i a la seua relació directa amb discapacitat crònica i una baixa qualitat de vida.

4.3.Trastorn per consum de cànnabis

La dependència del cànnabis s'entén com un conjunt de fenòmens conductuals, cognitius i fisiològics que es desenrotllen després del consum repetit d'esta substància. Existixen indicis que la prevalença de la dependència del cànnabis ha augmentat a nivell mundial entre 2001 i 2010 (Degenhardt i cols., 2013), així com entre 2010 i 2024 (Wang i cols., 2024). L'evidència també indica que el consum prolongat pot portar a l'addicció (Volkow i cols., 2014).

A nivell global, 13,1 milions de persones són dependents del cànnabis (Degenhardt i cols., 2013). La prevalença del trastorn és més alta als països d'ingressos alts. El trastorn per consum de cànnabis, conegut clàssicament com a dependència de cànnabis abans de la publicació del DSM-5, afecta al 9% de les persones que experimenten amb la marihuana (López-Quintero i cols., 2011). Esta taxa augmenta al 16% en aquells que inicien el

consum durant l'adolescència (Stinson i cols., 2006) i aconseguix entre 30% i 50% en els consumidors diaris (Hall i Degenhardt, 2009; Van der Pol i cols., 2013).

D'acord amb l'estudi sobre la Càrrega Global de Malaltia, la prevalença de la dependència del cànnabis és major en hòmens (0,23% [0,20-0,27%]) que en dones (0,14% [0,12-0,16%]) (Degenhardt i cols., 2013). No obstant això, les dones mostren una progressió més accelerada cap al trastorn per consum després del primer ús i presenten problemes clínics més adversos que els hòmens (Cooper i Haney, 2014). La prevalença màxima es registra en el grup d'edat de 20 a 24 anys, amb valors entre 0,4% i 3,4% en hòmens i entre 0,2% i 1,9% en dones en totes les regions, disminuint progressivament amb l'edat.

A Espanya, la prevalença dels trastorns per consum de cànnabis ha mostrat un augment progressiu en l'última dècada, en paral·lel amb l'increment en la disponibilitat i potència de la substància. Segons dades recents de l'Observatori Espanyol de les Drogues i les Addiccions (OEDA), la prevalença del consum de cànnabis en l'últim any ha augmentat del 9,1% en 2011 al 10,5% en 2022, sent més elevada entre els jòvens de 15 a 34 anys. Així mateix, el consum problemàtic ha reflectit un increment, amb un 2,1% de la població adulta presentant signes de trastorn per consum de cànnabis segons criteris diagnòstics del DSM-5. Esta tendència és especialment notable en les comunitats autònomes amb major disponibilitat i normalització de l'ús, la qual cosa subratlla la necessitat d'enfortir les estratègies de prevenció i tractament a nivell nacional.

4.4. Escepticisme sobre el síndrome d'abstinència del cànnabis

L'escepticisme sol centrar-se en si el consum de cànnabis pot provocar una síndrome d'abstinència fisiològic i si este té rellevància clínica. La base neurobiològica de la síndrome d'abstinència del cànnabis ha sigut establida, i estudis de laboratori han demostrat la fiabilitat, vàlida i evolució temporal d'esta síndrome. Els éssers humans desenrotllen tolerància al THC (Lichtman i Martin, 2005) i els consumidors de cànnabis que busquen ajuda per problemes de consum amb freqüència reporten símptomes d'abstinència, com a ansietat, insomni, alteracions de l'apetit i depressió (Budney i Hughes, 2006). Estos símptomes tenen una severitat suficient com per a afectar el funcionament quotidià (Allsop i cols., 2012) i s'atenuen significativament amb el consum

d'extracte oral de cànnabis que conté THC (Allsop i cols., 2014). Per tant, l'existència d'una síndrome d'abstinència específic del cànnabis ha de ser considerada.

4.5. Declivi de la funció cognitiva

A principis del segle XX, la investigació va mostrar que els consumidors habituals de cànnabis tenien un rendiment cognitiu inferior en comparació amb persones que mai havien consumit la substància (Hall i cols., 2009b). No obstant això, existia el dubte de si el consum de cànnabis perjudicava el rendiment cognitiu o si les persones amb un funcionament cognitiu inferior eren més propenses a consumir cànnabis. Investigacions recents han demostrat de manera definitiva dèficits en dominis cognitius en consumidors de cànnabis (Crane i cols., 2013; Solowij i Battisti, 2008; Schreiner i Dunne, 2012). Estes investigacions evidencien que l'inici del consum abans dels 18 anys en hòmens i abans dels 20 anys en dones està directament associat amb una reducció en els anys d'educació completats, sent esta reducció major com més d'hora s'inicia el consum (Van Ours i Williams, 2009), amb un efecte més perjudicial en dones.

La investigació també suggerix que els dèficits cognitius a causa del consum de cànnabis poden no ser completament reversibles, sent duradors fins i tot si s'interromp el consum de la droga (Meier, 2012). Estos dèficits han sigut correlacionats amb l'edat d'inici, així com amb la duració i freqüència del consum de cànnabis (Solowij, 2002; Solowij i Pes, 2012; Solowij i cols., 2011).

Diversos dominis cognitius semblen veure's afectats (Auer i cols., 2005), però els més perjudicats són la memòria i l'atenció (Solowij, 2002).

És necessari considerar les conseqüències futures del declivi en el coeficient intel·lectual (CI) que pot provocar el consum de cànnabis en les primeres etapes de la vida. La conseqüència funcional directa es manifesta inicialment en un baix rendiment escolar i en el fracàs acadèmic (Bray, 2000; Lynskey, 2000) i, de manera indirecta, en una menor finalització d'estudis universitaris, ingressos més baixos, desocupació, major necessitat d'assistència econòmica i una menor satisfacció amb la vida (Fergusson i Boden, 2008; Brook i cols., 2013).

4.6. Psicosi i esquizofrènia

La relació entre el consum de cànnabis i la psicosi ha sigut àmpliament confirmada. El consum de cànnabis pot produir una àmplia gamma de símptomes psicòtics transitoris, fins i tot en individus sans (D'Souza, 2004; Morrison, 2009). En persones amb esquizofrènia, se sap que el cànnabis pot avançar l'edat d'inici, exacerbar els símptomes aguts, precipitar recaigudes, interferir amb el tractament i, en conseqüència, empitjorar el curs de la malaltia (Manrique-García i cols., 2014).

L'evidència també suggerix un paper causal contributiu específic del cànnabis en l'esquizofrènia, entés com un factor de risc addicional dins del Model Diàtesis-Estrés per al desenrotllament de la malaltia (Nuechterlein i cols., 1984). Diversos estudis longitudinals de gran grandària mostren que el consum de cànnabis precedeix en uns certs casos a l'inici de la psicosi (Freeman, 2015).

Els estudis longitudinals han demostrat de manera contundent que el consum de cànnabis en jòvens adults duplica el risc de desenrotllar esquizofrènia (Arsenault i cols., 2004). Esta correlació està directament moderada per la dosi de cànnabis (Arsenault i cols., 2004; Zammit i cols., 2002; Jorquera i cols., 2015), l'edat d'inici del consum, la concentració de THC, la freqüència i duració de l'ús, i persisteix després d'ajustar estadísticament els factors de confusió (Andreasson i cols., 2007). Informes recents destaquen que l'ús regular de cànnabis amb alts nivells de THC i baixos nivells de CBD (cannabidiol) triplica o quintuplica el risc de desenrotllar esquizofrènia i redueix l'edat d'inici de la malaltia en individus amb predisposició psicòtica (Di Forti i cols., 2014).

Encara que el cànnabis no pot considerar-se una causa necessària ni suficient per al desenrotllament de l'esquizofrènia, els investigadors han estimat que el 13% dels casos d'esquizofrènia podrien haver-se evitat si ningú en la cohort haguera consumit cànnabis (Hall, 2008).

4.7. Altres trastorns de salut mental

No existixen tants estudis que investiguen l'associació entre el consum de cànnabis i la depressió o l'ansietat com n'hi ha en relació amb la psicosi. No obstant això, en tèmens generals, es pot afirmar que el cànnabis augmenta el risc de símptomes ansiosos i

depressius, així com les taxes d'ideació suïcida i comportaments associats (WHO, 2016). Per contra, algunes investigacions han trobat que la depressió o l'ansietat avaluades en adolescents no prediuen un major consum de cànnabis (Casadio i cols., 2011).

En estudis longitudinals, la relació entre el consum habitual de cànnabis i la depressió és més feble que la correlació estimada entre el cànnabis i la psicosi (Degenhardt i cols., 2013; Manrique-García i cols., 2012). No obstant això, esta relació és major entre els consumidors freqüents i està directament associada a la dosi consumida i a la duració de l'ús (Moore i cols., 2007; De Graaf i cols., 2007).

5. Cànnabis i altres drogues: la hipòtesi de la porta d'entrada

El consum de cànnabis ha sigut tradicionalment considerat un factor de risc per al consum d'altres substàncies legals i il·legals, en un model conegut com la Hipòtesi de la Porta d'Entrada (Kandel i cols., 2002; Kandel i cols., 2006). Les dades recolzen que el consum de cànnabis durant l'adolescència pot conduir a comportaments addictius múltiples més avant en la vida, com s'ha informat en estudis epidemiològics (Agrawal i cols., 2012).

És un fet que una alta proporció de persones que es convertixen en consumidors de cànnabis també fumen tabac i consumeixen alcohol de manera perjudicial, i són més propensos a usar altres drogues il·lícites (Hasin i cols., 2015). L'explicació més acceptada no és que el consum de cànnabis conduïska directament a l'ús d'altres substàncies, sinó que factors socials i culturals comuns, com la percepció del risc o la disponibilitat, juguen un paper crucial en el consum de múltiples substàncies (Degenhardt i cols., 2010).

6. Vulnerabilitat i factors de risc

L'evidència acumulada mostra que el consum regular i elevat de cànnabis, especialment durant l'adolescència, està associat amb resultats negatius greus i persistents. La realitat social actual reflectix una situació en la qual la prevalença del consum de cànnabis en els jòvens és alta, tant (Andersson i cols., 2007). L'edat d'inici del consum està disminuint i s'ha detectat una tendència a l'augment del contingut mitjà de THC en el cànnabis disponible a nivell global. És cert que no tots els consumidors de cànnabis presenten

problemes de salut mental, però la gravetat dels trastorns mentals en els qui els patixen és prou seriosa com per a prendre mesures al respecte.

Es fa necessari identificar les poblacions més susceptibles i establir mecanismes per a previndre les conseqüències adverses del cànnabis sobre la salut mental en individus vulnerables.

La susceptibilitat genètica, encara que no és un instrument pràctic per a programes de prevenció en salut pública, ha demostrat una associació ferma entre el cànnabis i la psicosi. Fins a la data, la investigació s'ha centrat en el gen COMT, que codifica la catecol-O-metiltransferasa, un enzim clau involucrat en el metabolisme de la dopamina, amb mutacions específiques que augmenten el risc de psicosi quan el cànnabis és present (Caspi i cols., 2005; Henquet i cols., 2006), i en la variació genètica en AKT1 com a mediadora dels efectes sobre l'expressió de psicosi associada al consum de cànnabis (Van Winkel i cols., 2011).

Les persones que comencen a consumir a una edat primerenca (Erdozain i cols., 2009), aquelles amb problemes previs de salut mental (Swift i cols., 2008; Von Sydow i cols., 2002) o les que pertanyen a entorns socials desfavorits (Rumpold i cols., 2006) estan especialment en risc.

Quant al consum, el grau d'exposició al cànnabis, que inclou l'inici primerenc, l'alta potència (Di Forti i cols., 2009), l'alta freqüència i la llarga duració del consum (Arsenault i cols., 2002), constituïx el principal patró de risc per a desenrotllar problemes greus de salut mental.

Els factors ambientals són un altre pilar a considerar. El trauma infantil (Harley i cols., 2010), les dificultats escolars, les atmosferes familiars poc saludables, el baix estatus socioeconòmic i els pobres recursos d'afrontament poden actuar com a desencadenants de trastorns mentals en persones que consumixen cànnabis (Von Sydow i cols., 2002).

Tindre en compte estos factors pot ajudar a identificar als grups susceptibles i a planificar intervencions preventives basades en l'evidència que aborden les àrees específiques relacionades amb els problemes de salut mental associats al consum de cànnabis.

7. Referències

- Agrawal, A., Neale, M. C., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2004). A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychological Medicine*, 34(7), 1227-1237. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002552>
- Allsop, D. J., Copeland, J., Lintzeris, N., Dunlop, A. J., Montebello, M., Sadler, C., y cols.. (2012). Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLOS ONE*, 7(9), e44864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044864>
- Allsop, D. J., Copeland, J., Lintzeris, N., Dunlop, A. J., Montebello, M., Sadler, C., y cols.. (2014). Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 281–291. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4373>
- Andersson, M. M., Hibell, B., Beck, F., Choquet, M., Kokkevi, A., Fotiou, A., y cols.. (2007). Alcohol and drug use among European 17–18-year-old students. Data from the ESPAD Project. Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN), The Pompidou Group at the Council of Europe.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ*, 325, 1212–1213. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1212>
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry*, 184(2), 110-117. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.2.110>
- Auer, R., Vittinghoff, E., Yaffe, K., Künzi, A., Kertesz, S. G., Levine, D. A., y cols.. (2016). Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA Internal Medicine*, 176(3), 400–407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.8184>
- Aznar, F., Negral, L., Moreno-Grau, S., Elvira-Rendueles, B., Costa-Gómez, I., & Moreno, J. M. (2022). Cannabis, an emerging aeroallergen in southeastern Spain (Region of Murcia). *The Science of the Total Environment*, 833, 155156. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155156>
- Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yücel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Nogué, S., Torrens, M., Pujol, J., Farré, M., & Martin-Santos, R. (2013). Structural and functional

imaging studies in chronic cannabis users: A systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS ONE*, 8(2), e55821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055821>

Brands, B., Sproule, B., & Marshman, J. (Eds.). (1998). *Drugs & drug abuse* (3rd ed.). Toronto: Addiction Research Foundation.

Bray, W. J., Zarkin, G. A., Ringwalt, C., & Qi, J. (2000). The relationship between marijuana initiation and dropping out of high school. *Health Economics*, 9(1), 9–18. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1050\(200001\)9:1<9::AID-HEC476>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1050(200001)9:1<9::AID-HEC476>3.0.CO;2-T)

Brook, J. S., Lee, J. Y., Finch, S. J., Seltzer, N., & Brook, D. W. (2013). Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Substance Use & Misuse*, 34(2), 298-305. <https://doi.org/10.3109/10826084.2013.766808>

Bruçi, Z., Papoutsis, I., Athanaselis, S., Nikolaou, P., Pazari, E., Spiliopoulou, C., y cols.. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic Science International*, 222(1–3), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.05.021>

Budney, A. J., & Hughes, J. R. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(3), 233–238. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000216314.11094.c2>

Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R., & Di Forti, M. (2011). Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1779–1787. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.005>

Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., y cols.. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene × environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57, 1117–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.023>

Cooper, Z. D., & Haney, M. (2014). Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.013>

Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2013). Effects of cannabis on neurocognitive functioning: Recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychology Review*, 23(2), 117–137. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9222-1>

Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820c23fa>

Crippa, J. A., Derenusson, G., Chagas, M., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Zuardi, A., & Hallak, J. (2012). Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: A systematic review of literature. *Harm Reduction Journal*, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-9-1>

Degenhardt, L., Coffey, C., Romaniuk, H., Swift, W., Carlin, J., Hall, W., & Patton, G. (2013). The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction*, 108, 124–133. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04015.x>

Degenhardt, L., Ferrari, A. J., Calabria, B., Hall, W. D., Norman, R. E., McGrath, J., Flaxman, A. D., Engell, R. E., Freedman, G. D., Whiteford, H. A., & Vos, T. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: Results from the GBD 2010 study. *PLoS ONE*, 8(10), e76635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076635>

Degenhardt, L., Dierker, L., Chiu, W. T., Medina-Mora, M. E., Neumark, Y., Sampson, N., y cols.. (2010). Evaluating the drug use “gateway” theory using cross-national data: Consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Dependence*, 108(1–2), 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.009>

De Graaf, R., Radovanovic, M., Van Laar, M., Fairman, B., Degenhardt, L., Aguilar-Gaxiola, S., y cols.. (2010). Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *American Journal of Epidemiology*, 172(2), 149–159. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq104>

Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605–613.

Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.258.5090.1946>

Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T. R., y cols.. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 488–491. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064220>

Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S. A., Marconi, A., La Cascia, C., Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Mondelli, V., Paparelli, A., Kolliakou, A., Prata, D., Gaughran, F., David, S., Morgan, C., Stahl, D., Khondoker, M., MacCabe, J., & Murray, R. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1509–1517. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt181>

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). (2013). American Psychiatric Association.

D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. T., Braley, G., Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558–1572. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300504>

Erdozain, A. M., Muguruza, C., Meana, J. J., & Callado, L. F. (2009). ¿Es realmente el consumo de cannabis un factor de riesgo para la esquizofrenia? *Norte de Salud Mental*, 34, 23–33.

Fehr, K., & Kalant, H. (Eds.). (1983). *Cannabis and health hazards: Proceedings of an ARF/WHO scientific meeting on adverse health and behavioral consequences of cannabis use*. Toronto: Addiction Research Foundation.

Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. (1994). Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(8), 1122–1131. <https://doi.org/10.1097/00004583-199411000-00006>

Freeman, T. P., & Winstock, A. R. (2015). Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychological Medicine*, 45(15), 3181–3189. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001178>

Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana: A comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.12.009>

Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*.

Hall, W., & Degenhardt, L. (2008). Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry*, 7(2), 68–71. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00147.x>

Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 374, 1383–1391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61037-0)

Hall, W., Solowij, N., & Lemon, J. (2009b). The health and psychological consequences of cannabis use. National Drug and Alcohol Research Centre. National Drug Strategy, Monograph Series No. 25.

Hall, W. (2015). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*, 19–35.

Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2010). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 40, 1627–1634. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001641>

Hasin, D. S., Saha, T. D., Kerridge, B. T., Goldstein, R. B., Chou, P., Zhang, H., Jeun, J., Pickering, R. P., Ruan, W. J., Smith, S., Huang, B., & Grant, B. (2015). Prevalence of

marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1235–1242. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1858>

Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananas, L., Drukker, M., y cols.. (2006). An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2748–2757. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301067>

Hermann, D., & Schneider, M. (2012). Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: A critical review. *Current Pharmacological Design*, 18(32), 4897–4905.

Iversen, L. (2012). How cannabis works in the human brain. In D. Castle, R. Murray, & D. C. D'Souza (Eds.), *Marijuana and madness* (pp. 1–11). Cambridge: Cambridge University Press.

Jacobus, J., & Tapert, S. (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Current Pharmacological Design*, 20(13), 2186–2193. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990434>

Jorquera, N., Alvarado, R., Libuy, N., & de Angel, V. (2015). Association between unmet needs and clinical status in patients with first episode of schizophrenia in Chile. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 57. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00057>

Kandel, D. B. (Ed.). (2002). The gateway hypothesis revisited. In *Stages and pathways of drug involvement: Examining the gateway hypothesis* (pp. 365-373). Cambridge University Press.

Kandel, D. S., Yamaguchi, K., & Klein, D. J. (2006). Testing the gateway hypothesis. *Addiction*, 101, 470–476. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01398.x>

Lichtman, A. H., & Martin, B. R. (2005). Cannabinoid tolerance and dependence. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168, 691–717.

Lynskey, M., & Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: A review. *Addiction*, 95, 1621–1630. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.95516213.x>

López-Quintero, C., Pérez de los Cobos, J., Hasin, D. S., y cols.. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 115, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.10.014>

Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., & Allebeck, P. (2014). Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychological Medicine*, 44(12), 2513–2521. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000191>

Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561–564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>

Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H. L., Keefe, R. S., McDonald, K., Ward, A., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(40), E2657–E2664. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202246109>

Mena, I., Dörr, A., Viani, S., Neubauer, S., Gorostegui, M. E., Dörr, M. P., & Ulloa, D. (2013). Effects of marijuana consumption in students on brain functions demonstrated by means of neuropsychological tests and neuro-SPECT imaging. *Salud Mental*, 36, 335–342.

Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T., Jones, P., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet*, 370, 319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-7)

Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., Kapur, S., & Murray, R. M. (2009). The acute effect of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychological Medicine*, 39(10), 1607–1616. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005522>

Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61–65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>

Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., & Di Forti, M. (2007). Cannabis, the mind and society: The hash realities. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 885–895. <https://doi.org/10.1038/nrn2244>

Niesink, R. J., Rigtter, S., Koeter, M. W., & Brunt, T. M. (2015). Potency trends of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005–2015. *Addiction*, 110(12), 1941–1950. <https://doi.org/10.1111/add.13024>

Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10(2), 300–312. <https://doi.org/10.1093/schbul/10.2.300>

OEA. (2015). Informe del uso de drogas en las Américas, 2015 / Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. OEA/Ser.L. ISBN 978-0-8270-6374-7.

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). (2024). Consumo de cannabis y cocaína y su relación con las tendencias suicidas. Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad. Recuperado de <https://pnsd.sanidad.gob.es/en/noticiasEventos/noticias/A2024/pdf/Dic2024/061224.pdf>

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). (2024). Informe 2024. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad. Recuperado de https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2024_OEDA-Informe.pdf

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA). (2022). Informe Europeo sobre Drogas 2022: Tendencias y novedades. Recuperado de https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2022_en

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC). (2016). Informe Mundial sobre las Drogas 2016. Naciones Unidas.

Radwan, M. M., Elsohly, M. A., Slade, D., Ahmed, S. A., Khan, I. A., & Ross, S. A. (2009). Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *Journal of Natural Products*, 72(5), 906–911. <https://doi.org/10.1021/np900067k>

Rumpold, G., Klingseis, M., Dornauer, K., Kopp, M., Doering, S., Höfer, S., y cols.. (2006). Psychotropic substance abuse among adolescents: A structural equation model on risk and protective factors. *Substance Use & Misuse*, 41, 1155–1169. <https://doi.org/10.1080/10826080600764294>

Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Gönenc, A., Racine, M. T., Dreman, M. W., & Gruber, S. A. (2015). The impact of initiation: Early onset marijuana smokers demonstrate altered Stroop performance and brain activation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.01.002>

Schreiner, A. M., & Dunn, M. E. (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: A meta-analysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 420–429. <https://doi.org/10.1037/a0029117>

Schweinsburg, A. D., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2008). The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1), 99–111. <https://doi.org/10.2174/1874473710801010099>

Solowij, N., & Battisti, R. (2008). Cannabis and cognition: Short and long term effects. *Psychopharmacology*, 199(2), 213–220. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1144-y>

Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., & Vendetti, J. (2002). The Marijuana Treatment Project Research Group. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287(9), 1123–1131. <https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1123>

Solowij, N., Jones, K. A., Rozman, M. E., Davis, S. M., Ciarrochi, J., Heaven, P. C. L., y cols.. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology*, 216(1), 131–144. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2242-1>

Solowij, N., & Pesa, N. (2012). Cannabis and cognition: Short and long-term effects. In D. Castle, R. Murray, & D. C. D'Souza (Eds.), *Marijuana and madness* (2nd ed., pp. 91–102). Cambridge University Press.

Stinson, F. S., Ruan, W. J., Pickering, R., & Grant, B. (2006). Cannabis use disorders in the USA: Prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychological Medicine*, 36(10), 1447–1460. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008511>

Swift, W., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., & Patton, G. C. (2008). Adolescent cannabis users at 24 years: Trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. *Addiction*, 103(7), 1361–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02229.x>

Swift, W., Wong, A., Li, K. M., Arnold, J. C., & McGregor, I. S. (2013). Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: Cannabis potency and cannabinoid profile. *PLOS ONE*, 8(7), e70052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070052>

UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. (2015). World drug report 2015. EMCDDA.

Van der Pol, P., Liebrechts, N., de Graaf, R., Ten Have, M., Korf, D. J., van den Brink, W., & van Laar, M. (2013). Mental health differences between frequent cannabis users with and without dependence and the general population. *Addiction*, 108(8), 1459–1469. <https://doi.org/10.1111/add.12196>

Van Ours, J. C., & Williams, J. (2009, July). Cannabis use and mental health problems. CEPR Discussion Paper No. DP7384. Available at SSRN: <http://ssrn.com/abstract=1462013>

Van Winkel, R., & Genetic Risk Outcome of Psychosis (GROUP). (2011). Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 148–157. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.176>

Wang, Q., Qin, Z., Xing, X., Zhu, H., & Jia, Z. (2024). Prevalence of cannabis use around the world: A systematic review and meta-analysis, 2000-2024. *China CDC Weekly*, 6(25), 597–604. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2024.116>

Von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Hofler, M., & Wittchen, H. U. (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug*

and Alcohol Dependence, 68(1), 49–64. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00156-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00156-X)

Volkow, N., Baler, R., Compton, W., & Weiss, S. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine*, 370, 2219–2227. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>

World Health Organization. (2016). *The health and social effects of nonmedical cannabis use*. ISBN 978 92 4 151024 0

Zamengo, L., Frison, G., Bettin, C., & Sciarrone, R. (2014). Variability of cannabis potency in the Venice area (Italy): A survey over the period 2010-2012. *Drug Testing and Analysis*, 6(1-2), 46–51. <https://doi.org/10.1002/dta.1497>

Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *BMJ*, 325(7374), 1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1199>